



Teofilin: Ters Etkiler, Zehirlenme ve Tedavi Yaklaşımı

Theophylline: Adverse Effects, Poisoning and Treatment Approaches

Teofilin ile Zehirlenmeler ve Tedavi Yaklaşımı
Poisoning with Theophylline and Treatment Approaches

Muhammed Charehsaz^{1,2}, Aylin Gürbay¹, M. Evvah Karakılıç³, Gönül Şahin¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji, Ankara,

²Yeditepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, ³Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Metilsantin türevi bir bileşik olan teofilin, tüm dünyada ucuz ve etkili olması nedeniyle astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tedavisinde yillardan bu yana yaygın kullanılan bir ilaçtır. Teofilinin kan düzeyleri ile bronkodilatör etkisi arasında yakın bir ilişki vardır. Maksimum bronkodilatör etki elde etmek için kan düzeylerinin 10-20 µg/ml arasında bulunması önemlidir. Dar terapötik aralığa sahip olmasının yanı sıra birçok ilaç, diyet ve sigara, alkol gibi alışkanlıklar ile bireysel faktörlere bağlı olarak farmakokinetik özelliklerinin değişimi, her yaş grubu için çok daha dikkatli kullanımının gerekliliğine yol açmıştır. Sunulan bu derleme yazısında, teofilinin farmakokinetik/dinamik özelliklerine ilaveten zıt etkileri ve aşırı doz teofilin ile zehirlenmeler ve tedavi yaklaşımları verilmiştir.

Anahtar Kelimeler

Teofilin, Ters Etkiler, Zehirlenme ve Tedavisi.

Abstract

Theophylline, which is a methylxanthine derivative, has been commonly used in all over the world for many years due to its cheapness and effectiveness in treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). There is a close relationship between its bronchodilator effect and blood levels of theophylline. Maintenance of its blood level between 10-20 µg/ml is important to obtain a maximum bronchodilator effect. Besides having a narrow therapeutic range, its alteration of pharmacokinetic characteristics due to individually factors, drugs, diet, and habits such as smoking and alcohol has led to requirement of more carefully use of theophylline for patients at every age. In the present review article, in addition to pharmacokinetic/dynamic properties of theophylline, its adverse effects, poisoning with overdose of theophylline and approaches of its treatment have been given.

Keywords

Theophylline, Adverse Effects, Poisoning and Treatment.

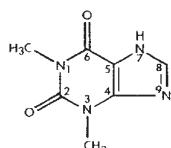
DOI: 10.4328/JCAM.382 Received: 13.09.2010 Accepted: 24.09.2010 Printed: 01.09.2011 J Clin Anal Med 2011;2(3):157-63

Corresponding Author: 1). Aylin Gürbay, Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 06100, Ankara, Türkiye. E-Posta: agurbay@hacettepe.edu.tr 2). Gönül Şahin, Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji, Ankara, Türkiye, 06100, Ankara, Türkiye. Phone: + 90 312 309 29 58 Faks: + 90 312 311 47 77 E-mail: gsahin@hacettepe.edu.tr

1888 yılında Alman biyolog Albrecht Kossel tarafından çay yapraklarından ekstre edilen teofilin [1], 1907 yılında klinikte ilk kez kardiyak ve renal kaynaklı ödemlerde diüretik olarak kullanılmıştır. Teofilin, 1918 yılında Amerikan Farmakope'sine (USP) girmiştir, 1970'li yıllarda ilaç kinetiği alanındaki gelişmelere paralel olarak farmakokinetik özelliklerini, plazma düzeyi ile broncodilatör etki ve toksisite ilişkisi yoğun bir şekilde araştırılmıştır [2]. Metilksantin türevi bir bileşik olan teofilin, tüm dünyada ucuz ve etkili olması nedeniyle astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tedavisinde 70 yılı aşkın bir süreden beri yaygın kullanılan [3] bir ilaçtır [3-5].

Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Teofilin, kokusuz, acı, beyaz kristal toz şeklinde bir maddedir. Alkali çözeltilerde, amonyak ve mineral asitlerde çözünür. Su ve alkolde çözünürlüğü azdır [5-7]. pKa değeri 8,77'dir [8]. Sudaki çözünürlük sorunu nedeniyle parenteral formu yoktur. Bu amaçla, teofilinin etilendiamin ile yaptığı suda çözünür bir kompleks olan aminofilin kullanılır [9]. Şekil 1'de teofilinin kimyasal yapısı, molekül ağırlığı, açık ve kapalı formülü gösterilmiştir [5-7].



Molekül ağırlığı : 180,17
Kapalı formülü : C₇H₈N₄O₂
Açık formülü : 1H-pürin-2,6-dion,3,7-dihidro-1,3-dimetilksantin

Şekil 1. Teofilinin kimyasal yapısı, molekül ağırlığı, açık ve kapalı formülü [5- 7].

Teofilinin Farmakokinetik Özellikleri

Teofilinin absorpsiyon hızı ve oranı, ilacın kullanıldığı farmasötik şeke bağlı olarak değişir. Çözelti veya eliksir şeklindeki müstahzarları ile kapsül ve kaplanmamış tablet şeklinde uygulandığında absorpsiyonu genellikle hızlı ve tamdır [5-10]. Uzun süreli yatmayı gerektiren durumlarda ve uykuya sırasında teofilinin absorpsiyonu yavaşlamaktadır [9]. Kaplanmamış tabletler, kapsüller ve sıvı preparatlar halinde alındıktan 1-2 saat sonra teofilin serumda maksimum konsantrasyona ulaşır. Hızlı absorbe olabilen teofilin tablet veya kapsülleri daha sık yan etkiye neden olabilmektedirler. Kontrollü salının tabletleri şeklinde alınan teofilin ise 4 saat sonra maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır. Süpozituar şeklinde kullanılan teofilinin absorpsiyonu hızlı, ancak düzensiz olabilmektedir [5, 10]. Teofilinin eliminasyon yarılanma ömrünün yenidoğanda 13-26 saat, çocuklarda 3-4 saat, yetişkinlerde ise 10-15 saat olduğu bildirilmiştir [11].

Teofilinin kan düzeyleri ile broncodilatör etkisi arasında yakın bir ilişki vardır. Maksimum broncodilatör etki için kan düzeylerinin 10-20 µg/ml arasında sağlanması önemlidir [4, 9]. Ancak 6-8 µg/ml konsantrasyonda astımlı çocukların akciğer fonksiyonlarında belirgin düzelleme yapıldığı saptanmıştır. Teofilinin 6-10 µg/ml'lik kan düzeyinde optimal antiinflamatuvlar etki sağladığı bulunmuştur [9, 12]. Erişkin astım hastalarında etkin kan düzeyi 10-20 µg/ml, yenidoğan apnesi olanlarda ise 6-11 µg/ml'dir.

Teofilin yaklaşık % 40-50 oranında, başta albümün olmak üzere, plazma proteinlerine bağlanır. Serbest kısım vücut sıvılarında yüksek oranda ve vücut yağ dokusunda ise az miktarda dağılır. Dağılım hacmi yaklaşık 0,45 l/kg (0,3-0,7 l/kg)'dır [7].

Teofilin, plasenta, süt ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'na geçer. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlandığı için tükürüğe geçişsi yüksek orandadır. Teofilinin tükürükteki düzeyinin kandaki düzey-

lerine oranı 0,5-0,6'dır. Bu nedenle tükürükteki teofilin konsantrasyonu kandaki serbest ilaç konsantrasyonunun bir göstergesidir [7, 13].

Proteine bağlanma oranı, hamileliğin 3. dönemi ile prematürelerde, yeni doğanlarda ve yaşlılıkta, böbrek ve karaciğer hastalarında belirgin oranda azaldığı için teofilinin dağılm hacmi artar. Buna bağlı olarak teofilin kan düzeyi ani artış gösterebileceğinden toksisite belirtileri görülebilir [7].

Teofilinin metabolizma hızı bireyler arasında büyük değişkenlik göstermektedir [6, 14]. Örneğin, 1 ile 15 yaş arasında erkek ve kız çocuklarında yapılan teofilin klerens çalışmasında klerensin, erkek çocuklarında kız çocuklarına kıyasla yaklaşık % 25 oranında yüksek olduğu saptanmıştır [14].

Teofilinin, prematüre ve yeni doğanlarda, genel olarak enzimlerin düşük aktiviteye sahip olması nedeniyle, yaklaşık % 50 oranında metabolize edildiği bildirilmiştir [7, 15]. Yetişkinlerde yaklaşık % 90-95'inin [16] karaciğerde ana olarak sitokrom P450 1A2 (Sit P450 1A2) ile metabolize edildiği ve % 10'unun değişmeden atıldığı saptanmıştır. İki ile üç yaşına kadar ise idrar ile değişmeden atılan oranın yaklaşık % 15 olduğu bildirilmiştir [15]. Teofilinin % 6'sı N-metilasyona uğrar ve kafein meydana gelir. Oluşan

kafein ileri metabolizmasında rolü olan enzimlerin ve atılım proseslerinin yeniden doğandaki yetersizliği kafeinin bu grupta birikimine yol açar [5]. Ancak erişkinlerde düşük oranda meydana gelen kafein hızla metabolize olur ve birikmez. Teofilinin metabolitlerinden sadece kafein ve 3-metilksantin farmakolojik olarak aktiftir [5, 7, 10, 17-18]. Teofilinin metabolizması Şekil 2'de verilmiştir [18].

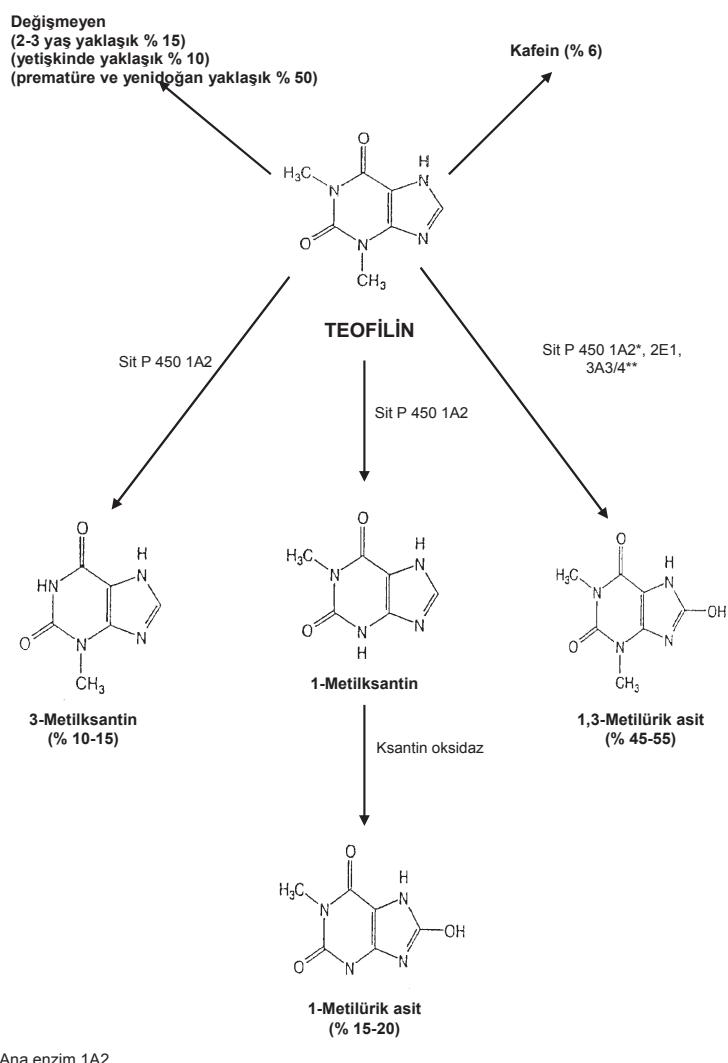
Diğer taraftan 6 aylık ile 16 yaş arasında teofilin metabolizmasının <6 ay ve >16 yaşa kıyasla daha hızlı olduğu ve buna bağlı olarak bu grup hastaların daha yüksek dozda teofiline gereksinim duyabilecekleri belirtilmektedir. Teofilin yağ dokusunda dağılmadığı için obez çocukların ideal kilo, kas kütlesi göz önüne alınarak doz ayarlanmalıdır [19].

Teofilinin farmakokinetik özellikleri, beraberinde kullanılan diğer bazı ilaç ve ilaç dışı ajanların yanı sıra kişinin diyeti ve alışkanlıklar ile önemli ölçüde değişme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır [7, 12, 18, 20-22].

Teofilinin Farmakodinamik Özellikleri

İlacın broncodilatör etkisi için fosfodiesteraz enzim inhibisyonu ve adenozin reseptör antagonistmasına dayanan iki temel mekanizma ileri sürülmektedir. Antiinflamatuvlar etkisi için ise fosfodiesteraz enzim inhibisyonu dahil pek çok mekanizma bildirilmektedir. Teofilinin terapötik etki mekanizması altında yatan ana biyokimyasal mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir [4]:

- Nonselektif fosfodiesteraz enzim inhibisyonu
- Adenozin reseptör antagonizması (A1, A2A, A2B, P2Y15)
- İnterlokin-10 salımında artışı
- Kateşolamin (epinefrin) salımının stimülasyonu
- Mediyatör inhibisyonu (prostaglandinler, tümör nekroz edici faktör-α)
- Hücre içi kalsiyum salımının inhibisyonu
- Nükleer translokasyonun inhibisyonu (nükleer faktör- κB inhibisyonu)
- Fosfoinositol 3-kinaz inhibisyonu
- Baskılanmış apoptozun indüklenmesi
- Histon deasetilaz aktivitesinin artırılması (kortikosteroidlerin



*Ana enzim 1A2

** Daha az ölçüde rolü vardır

Şekil 2. Teofilinin metabolizması [5, 7, 10, 15].

etkinliğini artıracı etki)

Fosfodiesteraz enzim inhibisyonuna dayanan mekanizma ile ilgili olarak, teofilinin, bronş düz kaslarını, hücre içindeki siklik 3',5'-adenozin ve siklik 3',5'-guanozin monofosfat (sAMP ve sGMP)'lar gibi siklik nukleotidlerin yıkımından sorumlu olan fosfodiesteraz enzimini (FDE'ler) nonselektif olarak inhibe ederek başta hücre içi sAMP düzeyini yükseltmek suretiyle gevşettiği ileri sürülmüştür [4, 9, 23, 24]. İlaveten teofilin, inflamasyon hücrelerindeki mediyatör maddelerin sentez ve salınınının inhibisyonuna neden olur. FDE enzimleri bir süper gen ailesi olup, memeli enziminin 11 farklı gen ailesi vardır. Bu gen ailesinde toplam 21 izozim saptanmıştır [25]. Teofilinin bronş düz kaslarında baskın olan FDE3 başta olmak üzere FDE izozimlerini inhibe etmesi, bronkodilatör etki göstermesine neden olmaktadır [9]. Şekil 3'de teofilinin fosfodiesteraz enzimi üzerine etkisi gösterilmiştir.

Teofilinin Riskli Dönemlerde Kullanımı

İlaçla tedavide güvenli ilaç kullanımı her birey için büyük önem taşımaktadır. Ancak hamilelik, laktasyon, pediyatrik (özellikle ilk 0-1 yaş grubu olmak üzere) dönemler ile 65 yaş üzeri geriatrik grup, ilaç tedavisine bağlı toksik etkileri azaltmak veya önlemek için çok daha özen gerektiren yaş gruplarıdır. Bu dönemlerde belirgin fizyolojik, metabolik değişiklikler ilaçın yazısına yansıyarak terapötik ve yan etkilerini değiştirebilir. Teofilin, yukarıda belirtildiği gibi,

farmakokinetiği birçok faktörden etkilenecek yan ve toksik etkilerin görülmeye olasılığı yüksek bir ilaçtır. Bu nedenle bu dönemlerde kullanımı büyük dikkat gerektirmektedir.

Hamilelik ve Laktasyon Döneminde Teofilin Kullanımı

Teofilin ile yapılan araştırmalar teratojenite riskinde bir artışı göstermekle birlikte gebelerde kullanımına ilişkin insanda yapılmış çalışmalar sınırlı sayıdadır. İlacın gebelikte kullanım sınıflandırılması Besin ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından C kategorisinde yapılmaktadır [7, 26].

Teofilin astım tedavisinde uzun yillardır kullanılmıştır rağmen, ilaca bağlı konjenital malformasyon rapor edilmemiştir. Teofilinin preklampsi riskini azalttığı veya artırdığı veya ilaçın preklampsi ile hiçbir ilişkisi olmadığı şeklinde çelişkili görüşler bulunmaktadır [27-28].

Hamilelik döneminde Sit P450 1A2 ve N-asetil transferaz 2 düzeylerindeki azalmanın teofilin metabolizmasında önemli değişikliklere yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Teofilinin karaciğerdeki metabolik eliminasyonu özellikle hamileliğin 3. trimesterinde yaklaşık % 30 oranında azalmasına rağmen, teofilinin hamilelikteki eliminasyon hızındaki artış, bu dönemde glomerüler filtrasyon hızındaki artıştan kaynaklanmaktadır [3, 29].

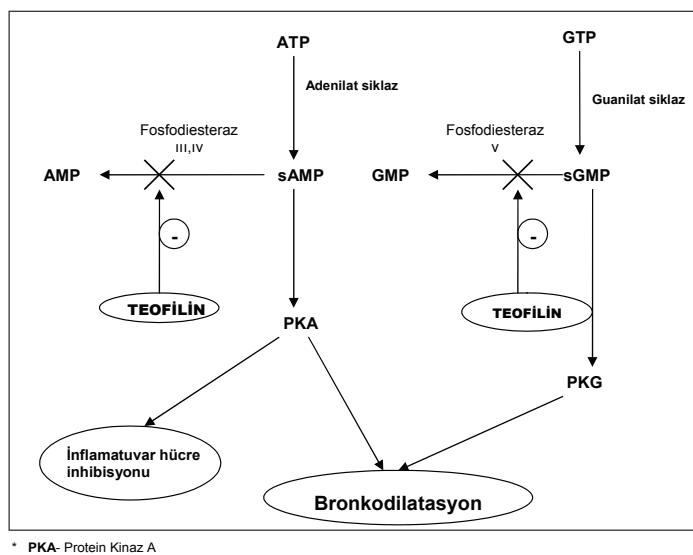
Teofilinin anne ve kordon kanında yaklaşık aynı düzeyde olduğu saptanmıştır [5]. Teofilinin anne kanındaki düzeyi 20 µg/ml'den yüksek olduğunda fötusda taşikardi meydana gelebilir. Yeni doğanda teofilin düzeyleri 10 µg/ml'den yüksek olduğunda ise kusma, taşikardi, huzursuzluk gibi toksisite belirtileri rapor edilmiştir. Doğum sırasında anne kanındaki teofilin düzeyi > 12 µg/ml ise bu belirtiler daha sıkılıkla görülmektedir [3]. Hamilelik döneminde teofilin yazısındaki değişiklikler nedeniyle ilaç kan/veya idrar düzeylerinin izlenmesi, olası olumsuzlukları önlemek açısından önerilmektedir [3].

Teofilin anne sütüne itrat edilir ve sütteki konsantrasyonu yaklaşık anne serumundaki konsantrasyonuna eşittir. Bu nedenle annenin serum teofilin konsantrasyonu toksik düzeye ulaşmadığı takdirde bebekte zehirlenme oluşturur [7].

Teofilin, fosfodiesteraz enzim inhibitörü olduğu için tiroid metabolizmasını da etkilemektedir. Bu nedenle teofilin ile tedavi gören annelerin doğum sonrası bebeklerinde hipotiroidi görülebileceğinden bu hastaların serum tiroid hormonları dikkatle izlenmelidir [11, 30].

Pediatride Teofilin Kullanımı

Çocuk hastalardaki onaylanmış teofilin endikasyonlarında ilaç kullanımı güvenli ve etkilidir. Pediatrik hastalarda teofilinin klenrensindeki değişimlerden dolayı teofilinin idame dozu dikkatli seçilmelidir [6-7]. Bir yaş altındaki çocuklarda özellikle 6 aylıktan daha küçük bebeklerde metabolik yolaklar yeterince olgunlaşmadığı için doz seçimine özellikle dikkat edilmeli ve teofilinin serum veya idrar ve tükürük düzeyleri sıkılıkla izlenmelidir [7]. Ayrıca, yukarıda belirtildiği üzere, teofilinin eliminasyon yarlanma ömrü ile metabolizma hızının yaşa bağlı değişimlerine ilişkin bilgiler dikkate alınarak pediyatrik grupta ilaçın dozu dikkatle ayarlanmalıdır.



Şekil 3. Teofilinin fosfodiesteraz enzimi üzerine etkisi [4, 9, 23, 24].

Geriatrik Popülasyonda Teofillin Kullanımı

Yaşı hastalarda yaşa bağlı olarak görülen önemli farmakokinetik/dinamik değişikliklerden dolayı meydana gelebilecek ciddi teofillin toksisite riski göz arı edilmemelidir. Özellikle 60 yaş üzeri hastalarda teofillin klerensinin azalması, serumdaki konsantrasyonlarında artışa neden olur. Proteinlere bağlanma oranı yaşlıarda albüminderindeki düşüşe bağlı olarak azalabilir ve buna bağlı olarak kanda teofillinin düzeyi artar. Ayrıca geriatrik grupta, erişkinlerle karşılaştırıldığında; kronik yüksek doz alımlara bağlı teofillin toksisitesinin gelişimi, daha sıkılıkla karşılaşılan bir durumdur. Geriatrik grubun çoklu ilaç kullanımı göz önüne alındığında 60 yaş üzeri grupta doz ayarlanması büyük önem taşımaktadır [6-7].

Teofillin Toksisitesi

Teofillinin ters etkileri

Dar terapötik aralığa sahip olmasının yanı sıra birçok ilaç, diyet ve sigara, alkol gibi alışkanlıklar ile bireysel olarak farmakokinetik özelliklerinin değişimi, teofillini her yaş grubu için özenli ve dikkatli kullanımı gerektiren bir ilaç haline getirmektedir. Teofillin kullanımında dikkat edilmesi gereken en önemli husus, ilaçın plazma düzeyi 20 µg/ml'yi aşındıktan sıklıkla yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır [31]. Terapötik plazma konsantrasyonuna ulaşılana kadar dozun yavaş yavaş artırılması, yan etkilerin görülmesinde bir ölçüde azalma sağlayabilir [4].

Son yıllarda teofillin kullanımında önemli düzeyde artış olduğu bildirilmektedir. Yüksek doz teofillin kullanımına bağlı olarak gelişen toksik etkiler iyi tanımlanmış olmasına rağmen, nadiren görülen ters etkilerin tanımlanmasında güçlüklerle karşılaşıldığı ve bu durumun, genel olarak ilaçın evde kullanılmasına bağlı olarak geliştiği ileri sürülmektedir [32]. Ayrıca teofiline bağlı olarak gelişen laktik asidoz ve ketoasidoz gibi ters etkilerin hekimler tarafından yeterince bilinmediği de bildirilmektedir [32].

Baş ağrısı, bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık ve huzursuzluk teofillinin en sık görülen yan etkileri olup, genellikle fosfodiesterazların inhibisyonuna bağlı olarak gelişir. Bu etkilere asit sekresyonunda artış, gastroözefajiyal reflü ve diürez eşlik edebilir. Daha yüksek konsantrasyonlarda görülen konvülzyonlar, epilepsi benzeri nöbetler, kardiyak aritmî ve ölümün ise çoğunlukla adenozin reseptör antagonistmasına bağlı olduğu düşünülmektedir [4, 9, 25]. Plazma düzeyi 20 µg/ml'nin üzerine çıktığında, özellikle hafif yan etkiler görülmenden önce yaşamı tehdit eden yan etkilerin ortaya çıkma olasılığı nedeniyle, plazma teofillin düzeylerinin ölçümü büyük önem taşımaktadır. Özellikle astım tedavisinde genel

olarak, hastaların kararlı kan teofillin düzeylerinin 10 ila 14 µg/ml arasında tutulması sağlanarak metabolizmaya bağlı değişimler nedeniyle toksik etkilerin ortaya çıkmasının önlenmesine dikkat edilmektedir [33]. Akut gastrit ve peptik ulcer hastalarının teofillin kullanımı kontrendikedir. Bir vaka raporunda özefajiyal ülserasyon bildirilmiştir [34]. Kardiyovasküler hastalık durumunda da ilaca bağlı kardiyak stimülasyon olasılığı nedeniyle teofillin dikkatle kullanılmalıdır.

Teofillinin ters etkilerine ilişkin literatürde çocuk, erişkin ve yaşlı gruba ait çok sayıda rapor bulunmaktadır. Bu etkilerden, ilaçın normal dozlarda kullanımı sırasında gözlenenlerin en önemlilerine aşağıda kısaca değinilmiştir:

Astmatik çocuklarda teofillinin depresyon [7, 14], hiperaktivite ve diyabetik ketoasidoza neden olabileceği hakkında bazı veriler mevcuttur [3, 14, 35]. Prematüre bir bebekte salbutamol ve teofillin ile tedavi sırasında hiperlaktasidemi meydana geldiği bildirilmiştir [36]. Uzun etkili teofillin dozaj formlarının kullanımı <6 yaş çocuklarda tavsiye edilmemektedir. Çocuklarda, santral sinir sistemi stimülasyonundan kaynaklanan hiperaktivite ve nörolojik bozukluklar görülebilir. İlacın devamlı kullanımına bağlı olarak genellikle bu etkilere tolerans gelişebildiği bildirilmiştir [19]. Prematüre apnesi tedavisi için teofillin verilen bebeklerde ilaç, uyku durumu bozukluklarına neden olabilir. Ancak davranış ve algılama üzerine etkileri kesinlik kazanmamıştır [3].

Teofillin tedavisi gören 2 ve 4 yaşlarındaki astım hastası iki çocukta yarı koma durumu bildirilmiş ve ciddi nörolojik sekel olduğu rapor edilmiştir. İki yaşındaki erkek çocuğun oral teofillin tedavisi gördüğü, 4 yaşındaki çocuğa ise nöbet meydana geldiği sırada iv. aminofilin uygulandığı bildirilmiştir. Yapılan analizlerde progresif ve uzun süren ciddi kortikal ödemin teofillin ile ilişkili ensefeliyopati ile karakterize olduğu ileri sürülmüştür [37]. Diğer taraftan, ölen geriatrik 14 epilepsi hastasının beyinlerinin patolojik olarak incelendiği bir çalışmada, çeşitli lezyonlarla karakterize beyin hasarı belirlenmiştir. Bu hasarların epilepsi nöbeti ile tetiklendiği ancak 5 hastada gelişen epilepsi nöbetlerinin teofillin kullanımı ile indüklediği bildirilmiştir [38].

Teofillin kullanan hastalarda depresyon görme olasılığı konusunda doktorların dikkatli olması gereği bildirilmiştir [39].

Teofiline bağlı hiponatremi bildirilen vakaların sayısı az olmasına rağmen, ilaçın bu etkisinin de dikkate alınması gereği bildirilmektedir [40-42]. Teofillinin ayrıca hipokalemeye neden olduğu bildirilmiştir [40]. Oral yoldan sürekli salınım yapan aminofilin ile tedavi olan iki hastada hematemez geliştiği bildirilmiştir [43]. Bir diğer vakada teofillin kullanımına bağlı üriner retansiyon bildirilmiştir [44].

Bronşiyal astım tedavisi gören 81 yaşındaki bir erkek hastada 250 mg iv. aminofilin uygulanmasını takiben teofiline bağlı rabdomiyoliz bildirilmiş, ilaçın kesilmesi ve koruyucu tedaviyi takiben iyileşme olduğu rapor edilmiştir [45].

Ayrıca teofillin ile tedavinin jinekomastisiye neden olduğu ve ilaç kesildikten sonra bu durumun gerilediği de rapor edilmektedir [46-47].

Aminofilin kullanan kişilerde özellikle aminofilinin içeriği etilen-diamin hidroklorürüne bağlı irritasyon, alerji ve dermatit görülmektedir. Astmatik kişiler özellikle bu etkilere hassas kişilerdir [48].

İnsanda uzun süreli teofillin tedavisine bağlı olarak hiperkalsemi ve hiperkalsitüri bildirilmektedir. Kemik rezorbsiyon markörü olan idrar deoksipridinolin, hidroksiprolin ile açlık idrar kalsiyum düzeyi ve kollajen metabolizma biyomarkörleri olan serum prolidaz aktivitesi, kemik oluşumu markörü olan serum osteokalsin, total alkalin

fosfataz değerlendirilmesi yapılan 18 hafif astmatik kişide 1-10 yıl boyunca düşük doz teofilinin kemik homeostazı üzerine herhangi belirgin bir yan etkisi saptanmamıştır. Ancak araştırmacılar daha yüksek dozlarda teofilin kullanıldığı durumlarda mutlaka yukarıda belirtilen kemik homeostazı ile ilişkili markörlerin izlenmesini önermişlerdir [49].

Teofilin Zehirlenmesi ve Tedavi Yaklaşımları

Teofilin ile zehirlenmeler, genellikle akut yüksek doz alıma bağlı olabileceği gibi ilaçın kronik alımı nedeniyle de meydana gelmektedir [3]. Ölümle sonuçlanan zehirlenme vakaları sıklıkla yüksek doz alım sonucu gerçekleşmektedir. Ancak teofilinin suda çözünür formu olan aminofilinin normal dozdaki iv. yoldan hızlı enjeksiyonu sonucunda ani ölümler kardiyak aritmisi bağlı olarak görülebilmiştir. Bu ciddi toksik etkinin önlenmesi amacıyla ilaçın 20-40 dakika süreyle yavaş enjekte edilmesi gereklidir [3]. Sunulan bu bölümde yüksek doz teofilin kullanımına bağlı zehirlenme belirti ve tedavi yaklaşımına yer verilecektir.

Teofilinin 20 µg/ml'den yüksek plazma konsantrasyonlarında görülen toksisite belirtileri arasında baş ağrısı, palpitasyon, baş dönmesi, bulantı, hipotansiyon ve prekordiyal ağrı yer almaktadır. Ayrıca herhangi bir toksisite belirtisi görülmenden fokal ve jeneralize nöbetlerin de meydana gelmesi olasıdır [3].

Aşırı doz teofilinin neden olduğu ciddi laktik asidozu bildirildiği iki vaka raporunda acil servise gelen bilinci kapalı ve ciddi metabolik asidozu olan hastaların teofilin toksisitesi açısından da değerlendirilmesi gereği bildirilmiştir [50-51]. Teofilin ile tedavi sırasında gelişen ilaca bağlı genel toksikasyon belirtilerine eşlik eden hipokalemi, laktik ve ketoasidoz gibi metabolik komplikasyonlar teofilin zehirlenmesine karar verme konusunda çelişkiye neden olmaktadır. Ancak açıklanamayan asidoz ve hipokalemi gelişimi durumunda teofilin toksisitesi göz ardi edilmemelidir [32]. İntihar amacıyla 3 gram teofilin alan 18 yaşında bir erkek hastada, normalde çok daha yüksek teofilin kan düzeyleri ile gözlenen lökositoz, hipokalemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi, hiperglisemi ve laktik asidoz gibi önemli metabolik anomaliler gözlendiği bildirilmiştir [52]. Bu belirtiler ile acil servise getirilen hastalarda teofilin alımının da göz önünde bulundurulmasının gerekli olduğu bildirilmektedir. Dokuz gram teofilin alan bir başka hastada da benzer belirtiler şiddetli derecede gözlenmiş ve vaka ölümle sonuçlanmıştır [53].

Ciddi teofilin toksisitesi tanısı ile acil serviste bulunan ve herhangi bir organik kalp hastalığı bulunmayan 33 yaşındaki bir kadın hastada -daha önce teofilin zehirlenmesi ile bildirilmemiş bir bulgu olan- T dalgasında bir değişim (inversion) rapor edilmiştir. Tedaviden sonra bu değişimin normale döndüğü ve doktorların ciddi teofilin zehirlenmelerinde olası T dalga anomalileri konusunda dikkatli olmaları gereği bildirilmiştir. Ciddi teofilin toksisitesinde EKG'nın izlenmesi ve özellikle T dalgasındaki değişikliklere dikkat edilmesi vurgulanmaktadır [54].

Akut teofilin zehirlenmesine bağlı rabdomiyoliz görülen çeşitli vaka raporları bildirilmiştir [55-57]. Bu vaka raporlarından akut kompartman sendromunun eşlik ettiği bir hastada gözlenen rabdomiyolizin nedeni olarak önemli derecede hipokalemi ve grand mal nöbetler gösterilmiştir [56]. Yüksek doz teofilin alımına bağlı rabdomiyoliz, böbrek bozukluğu ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi komplikasyonları bulunan 57 yaşındaki bir kadın hastadaki bulguların ciddi renal vazokonstriksiyon, miyoglobürünlüğün, adenosin antagonistmasına bağlı olarak geliştiği ileri sürülmüştür [33]. Aşırı doz teofilin zehirlenmesinde genel belirtilerinin yanı sıra rabdomiyoliz, renal bozukluk ve kompartman sendromu gelişen bir hastada dantrolen tedavisinin hipermetabolik durumun kontrolünde yararlı etkisi olabileceği ileri sürülmüştür [58].

Teofilin ve/veya aminofilin, oral broncodilatör olarak yaygın kullanılmakta ve yüksek doz alımlarında şiddetli asidoz, hiperglisemi, hipokalemi ve metabolik asidoz iyi tanımlanmasına rağmen serum amilaz yükselmesi ile belirlenen pankreatit gelişimi olasılığının düşünülmESİ ve bu yönde incelemelerin yapılması ve yüksek doz teofilin zehirlenmelerde bu durumun göz ardı edilmemesi gereği bildirilmiştir [59]. Yüksek doz teofilin kullanımına bağlı olarak iki vakada şiddetli iskemik hepatit geliştiği bildirilmiştir [60].

Nöbet şikayeti ile hastaneye getirilen prematüre 6 aylık bir bebeğe, yoğun bakımda, ensefrogramı normal olmasına rağmen, görülen nöbet, şiddetli hipokalemi, diyare ve taşikardi tedavisi amacıyla çeşitli ilaçlar uygulanmıştır. Ancak bu belirtilerin, teofilin toksisitesine bağlı olduğu daha önce götürüldüğü farklı hastanelerde anlaşılamamıştır. Sonuçta Föll ve ark.'ları tarafından, bu durumun, anne tarafından kasten veya bilgi eksikliği nedeniyle verilen teofilinin neden olduğu zehirlenmeye bağlı Munchausen sendromu olduğu bildirilmiştir [61].

Astim hastası 18 aylık bir erkek bebeğe aşırı dozda aminofilin infüzyonu ve takiben β-2 antagonist uygulanmasına bağlı olarak hiporamazemi geliştiği bildirilmiştir [62].

Nörolojik olarak herhangi bir şikayeti olmayan normal 8 aylık bir erkek bebeğe ateşle seyretmeyen bronşit tanısı konmuş ve günlük 40 mg (5,7 mg/kg) oral kontrollü salınımlı teofilin tedavisi verilmiştir. Bunun yanı sıra geçmişte başka bir klinikte öksürük için verilmiş supozituarı (7 mg/kg aminofilin supozituarı) anne bebeğe, doktora danışmadan ikinci gün uygulamıştır. Takiben bebekte taşikardi, taşipne, ağırlı stimüluslara yanıt vermeme gibi belirtilere ek olarak gözlerde sola kayma tespit edilmiş ve tonik konvülsiyon tanısı konmuştur. Bebeğe 2,5 mg diazepam verilmiş ve çok hafif bir düzelleme gözlenmiştir. Ancak daha sonra sağ kol ve bacakta masif, tonik nöbet gelişmiştir. Bunun üzerine nöbetleri durdurmak amacıyla 3 kez diazepam (2,5 mg, 0,35 mg/kg), lidokain (20 mg, 3,0 mg/kg) ve tiyopental (25 mg, 3,5 mg/kg) uygulanmıştır. Ancak bebeğin sağ tarafında parezi gözlenmiş, bu durum saatler sonra düzelmıştır. Üç gün sonra çocuk sekelsiz taburcu edilmiştir. Laboratuvar bulgularında da laktik dehidrojenaz ve kreatinin düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. Son dozdan 1 saat sonra serum teofilin düzeyleri 18,2 µg/ml, 8 saat sonra BOS'ta gözlenen değer ise 5,2 µg/ml olarak ölçülümuştur. Sonuç olarak teofilinin çocukların öksürüğü durdurmak için kullanılması gereği bildirilmiştir. Ayrıca aminofilin preparatlarının ancak kısa süreli, tek doz olarak uygulanmasının uygun olduğu, tekrarlayan dozlarda uygulanmaması gereği ileri sürülmüştür. Teofilinin bu formlarının absorbsiyonlarının çok güvenilir olmaması kan düzeylerinin çok değişken olmasına neden olmaktadır. Bu şekilde gelişen nöbetlerde çoğunlukla benzodiazepin uygulanması çok uygun değildir. Teofilinin benzodiazepinleri antagonize etmesi nedeniyle teofilin ile indüklelen nöbetlerde diazepamın etkisiz olabileceği, böyle durumlarda barbitürat kullanımının tavsiye edildiği bildirilmektedir. Ayrıca diazepamın etkisiz olduğu teofilinle indüklelen nöbetlerin durdurulması amacıyla diazepam, lidokain ve tiyopental kombinasyonu da etkili olduğu bildirilmiştir [63].

64 yaşındaki bir erkek hastada subakut dispne varlığı nedeniyle aminofilin kullanılmış ve cilt problemleri ile karşılaşılmıştır. Aminofiline karşı nadir bir zıt etki olarak ciltte döküntü, kızarma, kırmızı döküntüler rapor edilmektedir. Çeşitli yaşılda erkek veya kadın bronşit, astma ve benzeri hastalığı olanlarında, özellikle aminofilinin hızlı enjeksiyonuna bağlı olarak, eksafolyatif dermatit şiddetli bir zıt etki olarak, nadir ancak ciddi bir yan etki olarak görülmektedir. Yama testi bazı hastalarda negatif sonuç vermekle birlikte etilen-diamin hidroklorür içeren aminofilin preparatlarındaki bu maddeye

karşı hastaların duyarlı olduğu bildirilmektedir. Etilendiaminin irritan, alerjik ve dermatite yol açtığı ve özellikle astmatik, hassas kişilerde bu tip etkilere neden olduğu bildirilmektedir. Mesleki maruziyet sonucunda birçok işçide yama testi bu maddeye karşı pozitif olarak saptanmıştır. Dört aylık bir maruziyeti takiben de kontakt dermatit gelişmiştir [48].

Akut teofilin zehirlenmesi olgusunun potansiyel olarak fatal kabul edilmesi ve hastanın yakından izlenmesi gereklidir [9]. Tedavi için, kardiovasküler ve pulmoner sistem desteklenmeli ve aritmiler kontrol altında alınmalı, elektrolit ve asit-baz denge bozukluğu, özellikle hipokalemi, acilen düzeltilmelidir. Hayati fonksiyonların kontrol altına alınmasını takiben mide yılanır, ağızdan aktif kömür verilerek absorpsiyon azaltılır ve ağır olgularda, olanak varsa hemoperfüzyon veya hemodializ uygulanır [9, 64]. Yaklaşık % 40-50 oranında proteine bağlanan teofilin de bu yöntemlerle tamamen vücuttan uzaklaştırılamaz. Yenilerde uygulanmış ‘moleküller adsorban resirküle edici sistem’ (molecular adsorbent recirculating system, MARS) ile teofilinin vücuttan başarı ile tamamen uzaklaştırıldığı bildirilmektedir [65-66]. İlaveten ‘devamlı renal yerine koyma’ (continuous renal replacement therapy, CRRT) tedavisi teofilin zehirlenmelerinde kullanılmakla beraber dezavantajları nedeniyle yaygın olarak uygulanmamaktadır [67]. Etkin olabilmesi için uzun süre hareketsizliği gerektirdiğinden antikoagulan olarak heparin uygulanmasını da zorunlu kılmaktadır.

Teofilin zehirlenmesinde taşikardi ve vazodilatasyona bağlı gelişen hipotansiyona karşı β-blokör olarak propranolol veya özellikle de spesifik antidot olarak verilen β-blokör ‘esmolol’ün, 25-50 µg/kg/dk iv. infüzyonu önerilmektedir [11].

Biyolojik Örnekte Analiz yöntemleri

Tüm dünya ülkeleri ile Türkiye’de teofilin, uzun yillardan bu yana

yetişkin ve çocuklarda görülen astım ve KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Teofilinin etkin ve güvenli kullanımı, daha önce belirtildiği üzere, uygun ve doğru dozlanmasıyla mümkündür. İlacın doğru şekilde dozlanması başta kan düzeyi olmak üzere çeşitli biyolojik sivilarda izlenmesi ile sağlanmaktadır.

İlk olarak 1949 yılında, Schack ve Waxler tarafından teofilinin kan dan ekstraksiyonunu takiben serumda ölçülmesini sağlayan spektrofotometrik bir yöntem tanımlanmıştır [68]. Bu yöntem 1975’de Jatlow tarafından değişiklikler yapılarak uygulanmıştır [68]. 1978’de ise Hohnadel ve arkadaşları tarafından teofilin için bir ultraviyole spektrofotometrik mikro ölçüm yöntemi tanımlanmıştır [69-70]. Literatürde teofilin analizi için çeşitli spektrofotometrik yöntemler bulunmaktadır [71-74]. Teofilin için ayrıca, biyolojik sivilara ekstraksiyonunu takiben ince tabaka kromatografisi (İTK) ve plak okuyucu kullanarak yapılan bir nice tayin yöntemi de tanımlanmıştır [75]. Teofilin analizi için florometrik bir ölçüm yöntemi ile [76] proton manyetik rezonans spektroskopisine ait bir yöntem bildirilmiştir [77].

Teofilinin biyolojik sivilarda saptanması amacıyla, gaz-sıvı kromatografisi (GLC) [78], gaz kromatografisi-kütle spektroskopisi (GC-MS) [79-80], sıvı-kromatografi-kütle spektroskopisi (LC-MS) [81-82], yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) [83-84], yüksek performanslı sıvı kromatografisi-ince tabaka kromatografisi (YPSK-İTK) [85], çoklu enzim immonoassay tekniği (EMİT) [73, 85] ve radyoimmonoassay (RIA) [86] yöntemleri kullanılmaktadır.

Sonuç olarak teofilin, kan [71, 87], idrar [88-89], tükürük [86, 90] ve gözyaşı [91] gibi biyolojik sivilarda çeşitli ön işlemler [83, 89, 91-93] kullanılarak yukarıda belirtilen yöntemlerle ölçülebilirler.

Kaynaklar

- Baumann TW. Some thoughts on the physiology of caffeine in coffee- and a glimpse of metabolite profiling. *Braz. J. Plant Physiol* 2006; 18(1): 243-251.
- Scheindlin S. A new look at the xanthine alkaloids. *Mol Interv* 2007; 7(5): 236-242.
- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill; 2006.
- Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(4): 334-339; discussion 340-331.
- Sweetman SC, editor. *Martindale the Complete Drug Reference*. 35th ed. London: Pharmaceutical Press; 2007.
- Sifton DJ, editor. *Physicians Desk Reference*. 57th ed. Montvale: Thomson PDR; 2003.
- Abernethy DR, Arnold GJ, Azarnoff D, editors. *Mosby's Drug Consult*. St. Louis: Mosby Inc, 2002.
- Susan B, editor. *The Merck Index*. 12nd ed. USA: Merck Research Laboratories, 1996.
- Kayaalp SO, editor. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji*. 11th ed. Ankara: Hacettepe-Tıp Kitapçılık, 2005.
- Killion KH, Kastrup EK, Burnham TH, editors. *Drug Facts and Comparisons*. 57 th ed. St. Louis: A Wolters Kluwer Company, 2003.
- Bertram G. Katzung editor. *Basic & Clinical Pharmacology*. McGraw-Hill; 2003.
- Pesce AJ, Rashkin M, Kotagal U. Standards of laboratory practice: theophylline and caffeine monitoring. National Academy of Clinical Biochemistry. *Clin Chem* 1998; 44(5): 1124-1128.
- Smith RV, Stewart JT, editors. *Textbook of Biopharmaceutical Analysis*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1981.
- Igarashi T, Iwakawa S. Effect of gender on theophylline clearance in the asthmatic acute phase in Japanese pediatric patients. *Biol Pharm Bull* 2009; 32(2): 304-307.
- Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey S P, editors. *Principles of Clinical Pharmacology*. London: Elsevier; 2007.
- Zhou SF, Yang LP, Zhou ZW, Liu YH, Chan E. Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2. *AAPS J*. 2009 Sep;11(3):481-494.
- Jonkman JH, Nicholson KG, Farrow PR, Eckert M, Grasmeijer G, Oosterhuis B, et al. Effects of alpha-interferon on theophyll-
- line pharmacokinetics and metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27(6): 795-802.
- Ohnishi A, Kato M, Kojima J, Ushijima H, Yoneko M, Kawai H. Differential pharmacokinetics of theophylline in elderly patients. *Drugs Aging* 2003; 20(1): 71-84.
- Abrams AC, editor. *The Clinical Drug Therapy: Rationales for Nursing Practice*. Lippincott Williams&Wilkins; 2003.
- Faber MS, Jetter A, Fuhr U. Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: why, how, and when? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97(3): 125-134.
- Nowack R. Review article: cytochrome P450 enzyme, and transport protein mediated herb-drug interactions in renal transplant patients: grapefruit juice, St John's Wort - and beyond! *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(4): 337-347.
- Braganza G, Chaudhuri R, Thomson NC. Treating patients with respiratory disease who smoke. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2(2): 95-107.
- Bayram H. Kronik obstruktif akciğer hastalığının patogenez, steroid direnci ve tedavide teofilinin yeri. *Tüberküloz ve Toraks* 2009; 57(1): 115-124.
- Brown WM. Treating COPD with PDE 4 inhibitors. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2(4): 517-533.
- Rotella DP. Phosphodiesterase enzymes- Target overview. *Touch Briefings. Drug Discovery*. 2007; 22-23. Available from: URL:<http://www.touchbriefings.com/download.cfm?fileID=12873>. Accessed date: April 2010.
- Dombrowski MP, Schatz M. Asthma in pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360: 1862-1869.
- Stenius-Aarniala B, Riikonen S, Teramo K. Slow-release theophylline in pregnant asthmatics. *Chest*. 1995 Mar;107(3):642-647.
- Schatz M. The efficacy and safety of asthma medications during pregnancy. *Semin Perinatol* 2001; 25(3): 145-152.
- Tsutsumi K, Kotegawa T, Matsuki S, Tanaka Y, Ishii Y, Kodama Y, et al. The effect of pregnancy on cytochrome P4501A2, xanthine oxidase, and N-acetyltransferase activities in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70(2): 121-125.
- Williams FL, Ogston SA, van Toor H, Visser TJ, Hume R. Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 5954-5963.
- Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(6): 813-818.
- Charytan D, Jansen K. Severe metabolic complications from theophylline intoxication. *Nephrology (Carlton)* 2003; 8(5): 239-242.
- Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*. Philadelphia: Elsevier; 2007.
- Enzenauer RW, Bass JW, McDonnell JT. Esophageal ulceration associated with oral theophylline. *N Engl J Med* 1984; 310(4): 261.
- Polak M, Rolon MA, Chouchana A, Czernichow P. Theophylline intoxication mimicking diabetic ketoacidosis in a child. *Diabetes Metab* 1999; 25(6): 513-515.
- Gay C, Guy C, Djemili S, Rayet I, Lavocat MP, Ollagnier M. [Hyperlactacidemia in bronchodilator treatment with salbutamol and theophylline in a premature infant]. *Therapie* 1992; 47(5): 434-435.
- Maegaki Y, Koeda T, Kawahara H, Takeshita K. [Two cases of theophylline-associated encephalopathy in childhood: clinical and CT findings]. *No To Hattatsu* 1993; 25(3): 277-282.
- Mori H, Mizutani T, Yoshimura M, Yamamoto H, Shimada H. Unilateral brain damage after prolonged hemiconvulsions in the elderly associated with theophylline administration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(6): 466-469.
- Murphy MB, Dillon A, Fitzgerald MX. Theophylline and depression. *Br Med J* 1980; 281(6251): 1322.
- Salem N, Rispal P, Lasseur C, Pellegrin JL, Leng B. [Severe hyponatraemia and hypokalaemia induced by a moderate overdose of theophylline]. *Presse Med* 1994; 23(3): 140.
- Dreher J, Porath A. Severe hyponatremia induced by theophylline and trimethoprim. *Arch Intern Med* 2001; 161(2): 291-292.
- Liberopoulos EN, Alexandridis GH, Christidis DS, Elisaf MS. SIADH and hyponatremia with theophylline. *Ann Pharmacother* 2002; 36(7-8): 1180-1182.
- Mackay A, Ramsay LE, Eppel ML, Oliver JS. Haematemesis during oral aminophylline treatment. *Postgrad Med J* 1979; 55(644): 409-410.
- Hassan SN. Urinary retention with theophylline. *South Med J* 1983; 76(3): 408.
- Aoshima M, Kameyama S, Murai Y, Yamazaki M, Kamiya T, Miyazaki T. [A case of theophylline-induced rhabdomyolysis following therapy of bronchial asthma]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1991; 29(8): 1064-1069.
- Vaque Cabanas A, Borras Joaquina A, Boque Argemi R, Coll

- Artes R. [Theophylline induced gynecomastia]. *Med Clin (Barc)* 2005; 124(18): 718-719.
47. Dardick KR. Gynecomastia associated with theophylline. *J Fam Pract* 1984; 18(1): 141-142.
48. Nierenberg DW, Glazener FS. Aminophylline-induced exfoliative dermatitis: cause and implications. *West J Med* 1982; 137(4): 328-331.
49. Oner P, Gurdol F, Oner-Iyidon Y, Kolancı C, Buyukozturk S. Evaluation of the effect of low-dose oral theophylline therapy on some bone turnover markers and serum prolidase I activity in mild asthmatics. *Pharmacol Res* 1999; 40(2): 189-193.
50. Bernard S. Severe lactic acidosis following theophylline overdose. *Ann Emerg Med* 1991; 20(10): 1135-1137.
51. Leventhal LJ, Kocher G, Feldman NH, Podolsky SM, Stanek MS. Lactic acidosis in theophylline overdose. *Am J Emerg Med* 1989; 7(4): 417-418.
52. Hagley MT, Traeger SM, Schuckman H. Pronounced metabolic response to modest theophylline overdose. *Ann Pharmacother* 1994; 28(2): 195-196.
53. Robertson NJ. Fatal overdose from a sustained-release theophylline preparation. *Ann Emerg Med* 1985; 14(2): 154-158.
54. Kolander SA, Nydegger CC, Porter RS. T wave inversion associated with severe theophylline toxicity. *Chest* 1989; 96(2): 429-431.
55. Teweileit S, Hippius M, Pfeifer R, Hoffmann A. Rhabdomyolysis as a rare complication of theophylline poisoning. *Med Klin (Munich)* 2001 Jan 15;96(1):40-44.
56. Titley OG, Williams N. Theophylline toxicity causing rhabdomyolysis and acute compartment syndrome. *Intensive Care Med* 1992; 18(2): 129-130.
57. Kruhoffer PK, Moelby L, Andersen PI. Rhabdomyolysis and acute theophylline overdose. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(8): 883-884.
58. Parr MJ, Willatts SM. Fatal theophylline poisoning with rhabdomyolysis. A potential role for dantrolene treatment. *Anaesthesia* 1991; 46(7): 557-559.
59. Burgen TH, Gupta I, Bate CM. Fatal overdose of theophylline simulating acute pancreatitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6320): 939-940.
60. Drent M, Kuks PF, van den Bosch JM, Brandt KHP. Psychiatric symptoms due to theophylline overdose; the necessity of blood level monitoring. *Ned Tijdschr Geneeskdl*. 1993 Sep 4;137(36):1831-1835.
61. Foll D, Debus O, Schmitt GM, Harms E, Zimmer KP. [Life-threatening theophylline intoxication: a variant of Munchhausen syndrome by proxy]. *Klin Padiatr* 2003; 215(2): 86-89.
62. Suzuki K, Ohshima Y, Hata I, Tsukahara H, Omata N, Yasutomi M, et al. Salivary-type hyperamylasemia in theophylline poisoning. *Pediatr Int* 2005; 47(2): 209-210.
63. Kato Z, Yamagishi A, Nakamura M, Kondo N. Theophylline-associated status epilepticus in an infant: pharmacokinetics and the risk of suppository use. *World J Pediatr* 2009; 5(4): 316-318.
64. Shannon M. Predictors of major toxicity after theophylline overdose. *Ann Intern Med* 1993; 119(12): 1161-1167.
65. Korsheed S, Selby NM, Fluck RJ. Treatment of severe theophylline poisoning with the molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(3): 969-970.
66. de Pont AC. Extracorporeal treatment of intoxications. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13(6): 668-673.
67. Goodman JW, Goldfarb DS. The role of continuous renal replacement therapy in the treatment of poisoning. *Semin Dial* 2006; 19(5): 402-407.
68. Chang J, Gotcher S, Gushaw JB. Homogeneous enzyme immunoassay for theophylline in serum and plasma. *Clin Chem* 1982; 28(2): 361-367.
69. Baselt RC. Analytical Procedures for Therapeutic Drug Monitoring and Emergency Toxicology. California: Biomedical Publications, 1980; 270-274.
70. Orcutt JJ, Kozak PP, Jr., Gillman SA, Cummins LH. Microscale method for theophylline in body fluids by reversed-phase, high-pressure liquid chromatography. *Clin Chem* 1977; 23(3): 599-601.
71. Goicoechea HC, Olivieri AC, Pena AM. Determination of theophylline in blood serum by UV spectrophotometry and partial least-squares (PLS-1) calibration. *Analytica Chimica Acta* 1999; 384: 95-103.
72. Gupta RC, Lundberg GD. Quantitative determination of theophylline in blood by differential spectrophotometry. *Anal Chem* 1973; 45(14): 2403-2405.
73. Goonetilleke AK, Munasinghe TM, Cooray HC, Balasuriya WK, Fernando N. Theophylline blood levels in Sri Lankan asthmatics: comparison of two methods of assay. *Ceylon Med J* 2002; 47(2): 50-51.
74. Charehsaz M. Kan teofillin düzeylerinin izlenmesinde kullanılabilecek yöntemler üzerine çalışmalar (Yüksek Lisans Tezi). Ankara; 2009.
75. Mirfazaelian A, Goudarzi M, Tabatabaeifar M, Mahmoudian M. A quantitative thin layer chromatography method for determination of theophylline in plasma. *J Pharm Sci* 2002; 5(2): 131-134.
76. Meola JM, Brown HH, Swift T. Fluorometric measurement of theophylline. *Clin Chem* 1979; 25(10): 1835-1837.
77. Talebpour Z, Maesum S, Jalali-Heravi M, Shamsipur M. Simultaneous determination of theophylline and caffeine by proton magnetic resonance spectroscopy using partial least squares regression techniques. *Anal Sci* 2003; 19(7): 1079-1082.
78. Least CJ, Jr., Johnson GF, Solomon HM. Gas-chromatographic micro-scale procedure for theophylline, with use of a nitrogen-sensitive detector. *Clin Chem* 1976; 22(6): 765-768.
79. Saka K, Uemura K, Shintani-Ishida K, Yoshioka K. Acetic acid improves the sensitivity of theophylline analysis by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 846(1-2): 240-244.
80. Brooks KE, Smith NB. Versatile, efficient system for extracting drugs from urine for gas chromatographic/mass spectrometric analysis. *Clin Chem* 1989; 35(10): 2100-2103.
81. Song J, Park KU, Park HD, Yoon Y, Kim JQ. High-throughput liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for plasma theophylline and its metabolites. *Clin Chem* 2004; 50(11): 2176-2179.
82. Hori Y, Fujisawa M, Shimada K, Hirose Y, Yoshioka T. Method for screening and quantitative determination of serum levels of salicylic Acid, acetaminophen, theophylline, phenobarbital, bromvalerylurea, pentobarbital, and amobarbital using liquid chromatography/electrospray mass spectrometry. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(1): 7-13.
83. Tajerzadeh H, Dadashzadeh S. An isocratic high-performance liquid chromatographic system for simultaneous determination of theophylline and its major metabolites in human urine. *J Pharm Biomed Anal* 1995; 13(12): 1507-1512.
84. Sitar DS, Piasky KM, Rangno RE, Ogilvie RI. Plasma theophylline concentrations measured by high-pressure liquid chromatography. *Clin Chem* 1975; 21(12): 1774-1776.
85. Hinds JA, Pincombe CF, Kanowski RK, Day SA, Sanderson JC, Duffy P. Ligand displacement immunoassay: a novel enzyme immunoassay demonstrated for measuring theophylline in serum. *Clin Chem* 1984; 30(7): 1174-1178.
86. Plavsic F, Culig J, Bakran I, Jr., Vrhovac B. Theophylline concentration in saliva as a guide for individualization of its therapeutic use. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11(5): 533-534.
87. McLoughlin DA, Olah TV, Gilbert JD. A direct technique for the simultaneous determination of 10 drug candidates in plasma by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry interfaced to a Prospekt solid-phase extraction system. *J Pharm Biomed Anal* 1997; 15(12): 1893-1901.
88. Kamberi M, Hajime N, Kamberi P, Uemura N, Nakamura K, Nakano S. Simultaneous determination of grepafloxacin, ciprofloxacin, and theophylline in human plasma and urine by HPLC. *Ther Drug Monit* 1999; 21(3): 335-340.
89. Kester MB, Saccar CL, Rocci ML, Jr., Mansmann HC, Jr. A new simplified assay for the quantitation of theophylline and its major metabolites in urine by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Sci* 1987; 76(3): 238-241.
90. Goldsworthy SJ, Kemp M, Warner JO. Salivary and urine theophylline levels in management of childhood asthma. *J R Soc Med* 1981; 74(6): 415-418.
91. Nakajima M, Sato S, Yamato S, Shimada K, Kitagawa S, Honda A, et al. Assessment of tear concentrations on therapeutic drug monitoring. III. Determination of theophylline in tears by gas chromatography/mass spectrometry with electron ionization mode. *Drug Metab Pharmacokinet* 2003; 18(2): 139-145.
92. Yuan H, Mullet WM, Pawliszyn J. Biological sample analysis with immunoaffinity solid-phase microextraction. *Analyst* 2001; 126(8): 1456-1461.
93. Deckendorff B, Holman DA, Christian GD, Ruzicka J. Automated solid phase extraction of theophylline by sequential injection on renewable column. *Anal Commun* 1998; 35: 357-359.